

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/16, 9/20</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/25149</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. August 1996 (22.08.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP96/00418</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 04 831.8 14. Februar 1995 (14.02.95) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Knollstrasse, D-67061 Ludwigshafen (DE).</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). GRABOWSKI, Sven [DE/DE]; Pfalzgrafenstrasse 53, D-67061 Ludwigshafen (DE).</b>			
(74) Anwälte: <b>KARAU, Wolfgang usw.; BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen (DE).</b>			
(54) Title: <b>SOLID ACTIVE AGENT PREPARATIONS CONTAINING HYDROXYPROPYL CELLULOSE</b>			
(54) Bezeichnung: <b>FESTE WIRKSTOFFZUBEREITUNGEN ENTHALTEND HYDROXYPROPYLCELLULOSE</b>			
(57) Abstract  Preparations containing active agents obtainable by the melt extrusion of A) a water-soluble thermoplastic hydroxypropyl cellulose, B) one or more active agents, C) if desired, pharmaceutical auxiliaries, in which the proportion of A) is 10 to 30 % wt. in relation to the entire preparation.			
(57) Zusammenfassung  Wirkstoffhaltige Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion einer Mischung aus A) einer wasserlöslichen thermoplastischen Hydroxypropylcellulose, B) einem oder mehreren Wirkstoffen, C) gewünschtenfalls pharmazeutischen Hilfsstoffen, wobei der Anteil an A) 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung, beträgt.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Feste Wirkstoffzubereitungen enthaltend Hydroxypropylcellulose

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, wirkstoffhaltige Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion einer Mischung aus

10 A) einer wasserlöslichen thermoplastischen Hydroxypropylcellulose,

B) einem oder mehreren Wirkstoffen, und

C) gewünschtenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen,

15

wobei der Anteil der Komponente A) 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Mischung, beträgt.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung

20 solcher Zubereitungen sowie Arzneiformen aus diesen Zubereitungen. die Schmelzextrusion und ihr Einsatz in der pharmazeutischen Technologie ist allgemein bekannt.

In der US-A 4 801 460 wird die Herstellung von festen

25 Arzneiformen durch Schmelzextrusion von Mischungen aus Wirkstoff und thermoplastischen N-Vinylpyrrolidon-Polymeren beschrieben.

Aus der JP-A 58-79915 und der JP-A 58-192817 ist die Herstellung stabförmiger Arzneiformen durch Schmelzextrusion von

30 wasserlöslichen Polymeren wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Gemischen von HPC mit anderen Polymeren bekannt.

In der EP-A 596 203 sind wirkstoffhaltige Zubereitungen

35 beschrieben, die durch Vermischen des Wirkstoffs mit einer wasserlöslichen Schmelze zweier Polymeren mit unterschiedlicher Viskosität erhalten werden, beispielsweise Polymermischungen aus Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

40 Bisher bekannte Wirkstoffzubereitungen weisen in der Regel relativ hohe Polymergehalte auf. Hohe Polymergehalte bewirken zwar eine gute Verarbeitbarkeit, aber die sich zwangsläufig daraus ergebenden niedrigeren Wirkstoffgehalte, also eine niedrige Wirkstoffdosis bei hohem Tablettengewicht, können das

45 gesamte Herstellverfahren unwirtschaftlich werden lassen.

## 2

Liegt beispielsweise bei einer Tablette der Wirkstoffgehalt ursprünglich bei 40 Gew.-%, so könnte bei gleicher Dosierung das Tablettengewicht bei Verdoppelung des Wirkstoffgehalts halbiert werden. Bei einer gegebenen Schmelze-Ausstoßleistung eines  
5 Extruders könnte somit die Produktionskapazität des Extruders verdoppelt werden.

Andererseits würde bei niedrig zu dosierenden Wirkstoffen ein hoher Wirkstoffgehalt zu Arzneiformen führen, deren Gesamtgewicht  
10 so niedrig läge, daß die Handhabung einer solch kleinen Arzneiform schwierig wäre. In solchen Fällen wäre es aber genauso sinnvoll den Anteil an den relativ hochpreisigen Polymeren zu begrenzen. Um das minimal sinnvolle Gewicht der Arzneiformen nicht zu unterschreiten, wäre es sinnvoll einen Teil der teureren  
15 Polymerkomponente durch preiswerte, nicht notwendigerweise schmelzbare Hilfsstoffe zu ersetzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Zubereitungen zu finden, die bei einem niedrigen Polymeranteil eine  
20 thermoplastische Verarbeitung der Zubereitung erlauben, so daß ein möglichst hoher Anteil der Zubereitung aus Wirkstoff beziehungsweise Wirkstoff und preiswerten Hilfsstoffen bestehen kann.

25 Demgemäß wurde die eingangs definierten Zubereitungen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung gefunden.

Als Komponente A) wird erfindungsgemäß eine wasserlösliche thermoplastisch verarbeitbare Hydroxypropylcellulose verwendet,  
30 die vorzugsweise einen molaren Substitutionsgrad von 3,0 bis 4,4, aufweist. "Molarer Substitutionsgrad" bezieht sich auf die durchschnittliche Anzahl von Molen Propylenoxid, die pro Glucoseeinheit der Cellulose umgesetzt sind.

35 Die Hydroxypropylcellulosen können Schmelzviskositäten nach DIN 53735 im Bereich von 0,075 bis 54,8 g/10 min aufweisen.

Das Molekulargewicht der Hydroxypropylcellulose kann in breiten Bereichen variiert werden, je nachdem ob eine langsamere oder  
40 eine schnellere Wirkstoff-Freisetzung gewünscht ist. Hochmolekulare Hydroxypropylcellulose mit Molekulargewichten im Bereich von 200.000 bis 1.500.000 eignet sich insbesondere zur Herstellung von Arzneiformen, bei denen eine langsame Wirkstoff-Freisetzung erwünscht ist, z.B. bei Retard-Formen, da  
45 sich die höhermolekularen Polymere weniger gut und nur unter Quellung in Wasser lösen.

## 3

Will man jedoch Arzneiformen mit einer schnelleren Wirkstoff-Freisetzung herstellen, so empfiehlt sich die Verwendung niedermolekularer Polymere, die gut wasserlöslich sind, wobei in diesem Falle Hydroxypropylcellulosen mit einem Molekulargewicht von 60.000 bis 200.000, bevorzugt 60.000 bis 100.000 eingesetzt werden können.

Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Hydroxypropylcellulosen ist allgemein bekannt.

10

Der Anteil der Hydroxypropylcellulose an der Gesamtmenge der Zubereitung beträgt 10 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 30 Gew.-%.

Als Komponente B) der Zubereitungen kommen Wirkstoffe oder

Wirkstoff-Gemische in Betracht, die unter den Verarbeitungsbedingungen thermisch stabil sind.

Geeignete Wirkstoffe sind erfindungsgemäß beispielsweise:

- 20 Acebutolol, Acetylcysteine, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Albumin, Alfalcaldol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoacetic Acid, Amiodarone, Amitriptyline, Amlodipine, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Beclometasone, Benserazid, Benzalkonium Hydroxid, Benzocaine, Benzoessäure, Betametasone, Bezafibrate, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexine, Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspirone, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepine, Carbidopa, Carboplatin,  $\beta$ -Carotin und andere
- 30 Carotinoide, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefuroxime Axetil, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chlortalidone, Choline, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidine, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin,
- 35 Clavulansäure, Clomibramine, Clonazepam, Clonidine, Clotrimazole, Clozapine, Codeine, Clobestyramine, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethasone, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphene, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodeine, Dihydroergotamine,
- 40 Diltiazem, Diphenhydramine, Dipyridamole, Dipyrone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Enalapril, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, Famotidine, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fentanyl, Flavin
- 45 Mononucleotide, Fluconazole, Flunarizine, Fluorouracil, Fluoxetine, Flurbiprofen, Furosemide, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamide, Glipizide, Glycyrrhiza

- Glabra, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydromorphon, Ipratropium Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide Dinitrate, Isosorbide Mononitrate,
- 5 Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Labetaloe, Lactulose, Lecithin, Levocarnitine, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxine, Lidocaine, Lipase, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methyldopa,
- 10 Methylprednisolone, Metoclopramide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam, Minocycline, Minoxidil, Misoprostol, Morphine, Multivitamine und Mineralien, Nystatin, N-Methylephedrine, Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nicotinsäure, Nifedipine, Nimodipine,
- 15 Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptyline, Ofloxacin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothenensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Pentoxifylline, Phenylephrine, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B,
- 20 Povidone-Iod, Pravastatin, Prazosin, Prednisolone, Propafenone, Propranolol, Pseudoephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Selegilin, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sucralfate,
- 25 Sulbactam, Sulfamethoxazole, Sulpiride, Tamoxifen, Tegafur, Teprenone, Terazosin, Terbutaline, Terfenadine, Theophylline, Thiamine, Ticlopidine, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolone Acetonide, Triamterene, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinic
- 30 Acid, Zidovudine.

Weiterhin kommen als Wirkstoffe auch Pflanzenschutzmittel in Betracht.

- 35 Die Menge der Wirkstoffkomponente B) in der Gesamtzubereitung kann je nach Wirksamkeit in weiten Grenzen variieren. So kann der Gehalt an B) von 0,1 bis 90 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung, betragen.
- 40 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Zubereitungen als Komponenten C) noch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten, sofern sie unter den Verarbeitungsbedingungen thermisch stabil sind, z.B. Füllstoffe bzw. Streckmittel, Schmiermittel, Weichmacher, Stabilisatoren, Farbstoffe oder
- 45 Pigmente, Sprengmittel, Konservierungsmittel oder Geschmacksstoffe. Geeignete Füllstoffe sind beispielsweise organische Verbindungen wie Lactose oder Mannit oder anorganische

## 5

Stoffe wie Kieselsäure oder Silicate, Oxide von Magnesium, Aluminium oder Titan. Gut wasserlösliche Füllstoffe wie Lactose oder Mannit eignen sich beispielsweise zur Herstellung von Zubereitungen mit beschleunigter Wirkstoff-Freisetzung.

5

Der Anteil an Füllstoffen in der Zubereitung richtet sich nach der Wirkstoff-Dosierung. Bei Wirkstoffen mit niedriger Dosierung kann erfindungsgemäß durch höhere Füllstoffanteile ein höheres Tablettengewicht erzielt werden, ohne daß die thermoplastische

- 10 Verarbeitbarkeit beeinträchtigt wird. Bei sehr niedrig zu dosierenden Wirkstoffen kann die Füllstoffmenge bis zu circa 90 Gew.-% betragen.

Als weitere pharmazeutische Hilfsstoffe können

- 15 Fließregulierungsmittel wie beispielsweise die Mono-, Di- und Triglyceride der langkettigen Fettsäuren wie C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäure oder Wachse wie Carnaubawachs in den üblichen Mengen verwendet werden.

- 20 Als Weichmacher seien z.B. neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylenpropylenglykol auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit und Sorbit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des
- 25 Glycerins und Polyethylenglykolstearinsäureester genannt. Dabei liegt die Menge an Weichmacher bei ca. 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%.

Als Schmiermittel seien z.B. Stearate von Aluminium oder Calcium

- 30 sowie Talkum und Silikone genannt, wobei ihre Menge bei ca. 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-% liegt.

Als Stabilisatoren seien beispielsweise Lichtstabilisatoren, Antioxidantien, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen

- 35 mikrobiellen Befall genannt, die in den üblichen Mengen eingesetzt werden können.

Um die erfindungsgemäßen Zubereitungen herzustellen, kann die Wirkstoffkomponente entweder direkt in Form einer physikalischen

- 40 Mischung mit dem Polymeren A) verschmolzen werden oder mit der bereits vorliegenden Polymerschmelze gemischt werden.

Im übrigen erfolgt die Vermischung der Komponente mit der Schmelze in an sich bekannter Weise in Extrudern, vorzugsweise in

- 45 Ein- oder Doppelschneckenextrudern in einem Temperaturbereich zwischen 50 und 200°C. Die Formgebung der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze zu den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann



## 6

beispielsweise durch Kalandrierung des Extrudates nach der in der EP-A 240 906 beschriebenen Methode sowie nach dem aus der DE-A 38 30 355 bekannten Verarbeitungsverfahren durch Zerkleinerung des Extrudates mit rotierenden Messern in

5 volumengleiche - noch verformbare - Stücke. Man kann die erkaltete Schmelze auch zu Granulaten verarbeiten.

Es ist möglich, die Hilfsstoffe in die Schmelze aus Wirkstoffen und dem Polymer A) zu mischen. Ferner können die Hilfsstoffe

10 zusammen mit dem Wirkstoff in die Polymerschmelze eingearbeitet werden. Außerdem können Gemische aus Hilfsstoffen, dem Wirkstoff und dem Polymer A) direkt verschmolzen werden. Im allgemeinen ist es üblich, eine physikalische Mischung aus Hilfsstoffen, Wirkstoffen und Polymeren gemeinsam zu verschmelzen.

15

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden als Arzneimittel verwendet in Form von Tabletten, Granulaten oder als Pellets in Kapseln eingesetzt.

20 Falls gewünscht, kann die feste pharmazeutische Form auch mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens und/oder des Geschmacks (Dragee) oder zwecks Verzögerung der Wirkstofffreigabe versehen werden.

25 Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, auf einfache Weise feste Wirkstoffzubereitungen durch Schmelzextrusion herzustellen, wobei durch den Einsatz einer speziellen Polymerkomponente der Anteil an Polymer niedrig gehalten werden kann, ohne daß die thermoplastische Verarbeitbarkeit der Zubereitung beeinträchtigt

30 wird. Auf diese Weise kann ein großer Anteil der Rezeptur aus Wirkstoff und preiswerten Hilfsstoffen bestehen. Dies ermöglicht eine besonders kostengünstige Herstellung von festen Arzneiformen. Vor allem bei niedrig zu dosierenden Wirkstoffen können erfindungsgemäß gut handhabbare Arzneimittelgrößen durch

35 Schmelzextrusion der Zubereitungen hergestellt werden, ohne daß ein größerer Anteil des vergleichsweise hochpreisigen Polymers eingesetzt werden muß.

## Beispiel 1

40

8,0 kg Ambasilide (INN) werden mit 2,0 kg einer Hydroxypropylcellulose mit einem Substitutionsgrad von 3,0 - 4,4, einer Schmelzviskosität nach DIN 53735 von 0,076 g/10 min in einem Doppelschneckenextruder (ZSK-40 der Fa. Werner +

45 Pfeleiderer, Stuttgart) unter folgenden Verfahrensbedingungen extrudiert:

Schuß 1: 90°C  
Schuß 2: 120°C  
Schuß 3: 110°C  
Schuß 4: 110°C  
5 Kopf: 120°C  
Düsen: 120°C

Der Durchsatz lag bei 20 kg/h (Dosierwaagen-Zuführung). Die harte, homogene Schmelze wurde in einem vor dem Extruderkopf 10 befindlichen Formkalandar direkt zu 500 mg schweren Tabletten verpreßt.

#### Beispiel 2

15 Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Tabletten gemäß Beispiel wurde im Wirkstofffreisetzungsmodell gemäß USP XXI ("Paddle-Methode") unter den folgenden Verfahrensbedingungen untersucht:

- 20 - Rührerdrehzahl 75 Upm  
- Freisetzungsmedium künstlicher Magensaft (USP) pH 1,0  
- Temperatur 37°C  
- Wirkstoffgehaltsbestimmungen durch UV-Spektroskopie im Freisetzungsmedium

25

Gemessene Wirkstoff-Freisetzung:

	Zeit [min]	Wirkstoff-Freisetzung (in [%])
30	0	0
	15	9,0
	30	13,6
	45	17,5
35	60	21,1
	270	60,0

40

45

## Patentansprüche

1. Wirkstoffhaltige Zubereitungen, erhältlich durch  
5 Schmelzextrusion einer Mischung aus
  - A) einer wasserlöslichen thermoplastischen Hydroxypropylcellulose,
  - 10 B) einem oder mehreren Wirkstoffen, und
  - C) gewünschtenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen,wobei der Anteil an A) 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das  
15 Gesamtgewicht der Mischung, beträgt.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 3,0 bis 4,4.  
20
3. Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Zubereitungen gemäß anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Mischung aus  
25
  - A) einer wasserlöslichen thermoplastischen Hydroxypropylcellulose,
  - B) einem oder mehreren Wirkstoffen, und
  - 30 C) gewünschtenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen,wobei der Anteil an A) 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Mischung, beträgt, zu einer Schmelze und unter Formgebung zu Teilchen weiterverarbeitet.  
35
4. Verwendung der Zubereitungen gemäß Anspruch 1 oder 2 als Arzneimittel.
5. Feste Arzneiformen aus den Zubereitungen gemäß Anspruch 1  
40 oder 2.
6. Verwendung der Zubereitungen gemäß Anspruch 1 oder 2 als Mittel zur Nahrungsmittelergänzung.  
45

Feste Wirkstoffzubereitungen enthaltend Hydroxypropylcellulose

Zusammenfassung

5

Wirkstoffhaltige Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion einer Mischung aus

10 A) einer wasserlöslichen thermoplastischen Hydroxypropylcellulose,

B) einem oder mehreren Wirkstoffen,

15 C) gewünschtenfalls pharmazeutischen Hilfsstoffen,

wobei der Anteil an A) 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung, beträgt.

20

25

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/00418

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K9/16 A61K9/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J.CONTROLLED RELEASE, vol. 36, no. 3, 1995, page 243-250 XP002006071 NICOLAS FOLLONIER: "Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained release pellets prepared using polymeric materials" see page 247, left-hand column; figure 8 ---	7,9-11
X	EP,A,0 596 203 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 11 May 1994 cited in the application see page 3, line 16 - line 51; example 7 --- -/--	7,9-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  19 June 1996		Date of mailing of the international search report  15.07.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer  Tzschoppe, D

Form PCT ISA 210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 96/00418

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 598 606 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER PRODUCTS, INC.) 25 May 1994 see page 2, line 52 - page 3, line 34 see page 4, line 36 - line 46; examples 5-7,10 ---	7,9-11
X	US,A,3 769 029 (ALEXANDER J. GANZ) 30 October 1973 see column 2, line 1 - line 21; claims 1-9; examples 21,22 ---	7-9,11, 12
X	US,A,4 014 675 (GEORGE E. OSBURN) 29 March 1977 see column 1, line 29 - column 2, line 57; claim 1; example 1 ---	7-9,11, 12
X	EP,A,0 425 298 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LTD) 2 May 1991 see page 7, line 20 - line 30 ---	7-11
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 8325 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 83-59971K XP002006072 & JP,A,58 079 915 (NIPPON SODA KK) , 13 May 1983 cited in the application see abstract ---	7-12
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 8351 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 83-847162 XP002006073 & JP,A,58 192 817 (NIPPON SODA KK) , 10 November 1983 cited in the application see abstract -----	7-12

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/00418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-596203	11-05-94	DE-A- 4226753	17-02-94
		AU-B- 4457293	17-02-94
		CA-A- 2103961	14-02-94
		JP-A- 6172160	21-06-94
		NO-A- 932875	14-02-94
-----			
EP-A-598606	25-05-94	AU-B- 5070893	02-06-94
		BR-A- 9304760	14-06-94
		CA-A- 2103306	19-05-94
		CN-A- 1098009	01-02-95
		GR-A- 93100452	29-07-94
		JP-A- 6225932	16-08-94
-----			
US-A-3769029	30-10-73	CA-A- 981103	06-01-76
-----			
US-A-4014675	29-03-77	NONE	
-----			
EP-A-425298	02-05-91	JP-A- 3145418	20-06-91
		CA-A- 2028633	28-04-91
		DE-D- 69008107	19-05-94
		DE-T- 69008107	04-08-94
		US-A- 5234691	10-08-93
-----			

Form PCT (ISA, 210 (patent family annex) (July 1992))

Printed from Mimosa

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00418

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K9/16 A61K9/20		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	J.CONTROLLED RELEASE, Bd. 36, Nr. 3, 1995, Seite 243-250 XP002006071 NICOLAS FOLLONIER: "Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained release pellets prepared using polymeric materials" siehe Seite 247, linke Spalte; Abbildung 8 ---	7,9-11
X	EP,A,0 596 203 (BASF AKTIENGESellschaft) 11.Mai 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 16 - Zeile 51; Beispiel 7 --- -/--	7,9-12
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  19.Juni 1996		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  15.07.96
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Tzschoppe, D

Formblatt PCT ISA 210 (Blatt 2) (Juli 1992)



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/00418

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 598 606 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER PRODUCTS, INC.) 25.Mai 1994 siehe Seite 2, Zeile 52 - Seite 3, Zeile 34 siehe Seite 4, Zeile 36 - Zeile 46; Beispiele 5-7,10 ---	7,9-11
X	US,A,3 769 029 (ALEXANDER J. GANZ) 30.Oktober 1973 siehe Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 21; Ansprüche 1-9; Beispiele 21,22 ---	7-9,11, 12
X	US,A,4 014 675 (GEORGE E. OSBURN) 29.März 1977 siehe Spalte 1, Zeile 29 - Spalte 2, Zeile 57; Anspruch 1; Beispiel 1 ---	7-9,11, 12
X	EP,A,0 425 298 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LTD) 2.Mai 1991 siehe Seite 7, Zeile 20 - Zeile 30 ---	7-11
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 8325 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 83-59971K XP002006072 & JP,A,58 079 915 (NIPPON SODA KK) , 13.Mai 1983 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung ---	7-12
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 8351 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 83-847162 XP002006073 & JP,A,58 192 817 (NIPPON SODA KK) , 10.November 1983 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung -----	7-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00418

101/EP 50/00410

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-596203	11-05-94	DE-A- 4226753	17-02-94
		AU-B- 4457293	17-02-94
		CA-A- 2103961	14-02-94
		JP-A- 6172160	21-06-94
		NO-A- 932875	14-02-94
-----			
EP-A-598606	25-05-94	AU-B- 5070893	02-06-94
		BR-A- 9304760	14-06-94
		CA-A- 2103306	19-05-94
		CN-A- 1098009	01-02-95
		GR-A- 93100452	29-07-94
		JP-A- 6225932	16-08-94
-----			
US-A-3769029	30-10-73	CA-A- 981103	06-01-76
-----			
US-A-4014675	29-03-77	KEINE	
-----			
EP-A-425298	02-05-91	JP-A- 3145418	20-06-91
		CA-A- 2028633	28-04-91
		DE-D- 69008107	19-05-94
		DE-T- 69008107	04-08-94
		US-A- 5234691	10-08-93
-----			

Formblatt PCT ISA 210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)